Über die Complementablenkung beim Karzinom.

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt der

hohen medizinischen Fakultät

der

Albert-Ludwigs-Universität zu Freiburg i. B.

ACAD.
LUGD.BAT.
BIBL.

von

DIETZ L. EDZARD

aus

BREMEN.

STRASSBURG i. E.
Elsass-Lothr. Druckerei, Abteil. C. Müh & Cie., Kinderspielgasse 29.
1914.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41545322_0012

Das von Bordet und Gengou gefundene Phänomen der Komplementfixation gewann bald nach seiner Entdeckung eine hohe Bedeutung für die Diagnostik der Infektionskrankheiten. Das Verfahren der Komplementablenkung versprach zunächst eine Verbesserung und ein Ersatz der Eiweißpräzipitationsmethode zu werden, doch erwies sich eine Verwendung auf diesem Gebiete bald als unzweckmäßig, weil viele unspezifische Hemmungen der Hämolyse wie auch eine zu hohe Empfindlichkeit manches Fehlresultat zeitigten. Die Versuche, die dann fernerhin ausgeführt wurden, in der Diagnose von Krankheiten mit bekannten Infektionserregern oder in der Wertbestimmung von Heilseren zu einer praktischen Verwendung zu kommen, waren von wechselndem Erfolge gekrönt. Die glänzenden Resultate, die Wassermann, Neißer und Bruck bei ihren Arbeiten in der Diagnose der Syphilis sahen, haben naturgemäß immer wieder viele Autoren veranlaßt, auch für andere Infektionskrankheiten nach praktisch einwandfreien diagnostischen Methoden mit Hilfe der Komplementablenkung zu suchen. So hat es seit Entdeckung der Komplementablenkung durch ein Antigen-Antikörpergemisch nie an Untersuchern gefehlt, auch bei Krankheiten mit unbekannten Erregern die Methode für die Diagnose heranzuziehen. Besonders von den Anhängern der parasitären Entstehungstheorie der Tumoren liegen eine große Reihe von Versuchen vor, aus dem Serum der an Tumoren erkrankten Individuen

mittels der Komplementfixation Schlüsse auf die Erkrankung ziehen zu wollen.

Die ersten in der Literatur veröffentlichten Versuche dieser Art stammen von Ranzi (1), der bei seinen ersten Studien Leichensera verschiedenster Krankheiten benutzte. Als Antigen dienten ihm die Organe derselben oder anderer Leichen. Seine Bemühungen blieben erfolglos. Auch seine weiteren Untersuchungen, bei denen er das Blutserum Tumorkranker verwandte, ergaben freilich eine Komplementfixation, doch stellten sich so viele Hemmungen der Hämolyse unspezifischer Art ein, speziell in den Serum- und Extraktkontrollen, daß er selbst seinen Versuchen keine Bedeutung beilegen konnte.

F. Ravenna (2) erhielt bei Serumuntersuchungen vieler karzinomatöser Patienten durch Verwendung von Extrakten aus Krebsmaterial, aber auch anderen Neoplasmen, Entzündungsherden und Organen eine Fixation des Komplementes. Die Reaktion ist nach Ansicht des Autors keine spezifische. Es handelt sich nur um durch die Karzinomkrankheit in Freiheit gesetzte unspezifische Eiweißkörper, die Komplement zu binden imstande sind.

Mehr versprachen schon die Mitteilungen von Sampietro e Tesa (3). Die Schlußfolgerungen ihrer Studien faßten sie selbst kurz zusammen in den Sätzen: Die Mehrzahl der Karzinomsera ergibt bei Zusatz von wässerigem oder alkoholischem Extrakt, gewonnen aus Karzinom, eine Komplementablenkung. Die wirksamen Antikörper finden sich bei ulcerierter Geschwulst auch im Blute. Die Sera gesunder und mit anderen Krankheiten behafteter Individuen zeigen diese Reaktion nicht. Dagegen fungieren die alkoholischen Tumorextrakte als Antigen für syphilitische Sera. Die Fixation des Komplementes unterbleibt in der Regel im karzinomatösen Serum, wenn es in Berührung mit Lipoiden oder Gallensalzen gebracht wird.

Auch Sisto und Jona (4) konnten eine verhältnismäßig hohe Zahl positiv reagierender Fälle verzeichnen. Sie erhielten bei Anwendung von frischen, wässerigen Neoplasmenextrakten als Antigen bei 30 untersuchten Karzinomseren 23 mal eine Komplementablenkung. Die Wassermann'sche Reaktion fiel in diesen Fällen 22 mal negativ, einmal positiv aus, in 7 Fällen war das Resultat zweifelhaft. Von 8 Sarkomseren reagierten 6 positiv. Zwei von diesen Fällen wiesen positive Wassermann'sche Reaktion auf. Die Sera selbst übten ohne Zusatz von Extrakt nur in ganz seltenen Fällen eine antikomplementäre Wirkung geringen Grades aus.

Die im gleichen Jahre 1909 von Liveriato (5) veröffentlichten Versuche beziehen sich nur auf den Magensaft. Als Antikörper trat hier der durch Druck filtrierte Magensaft in Funktion, der mit 10 % Natronlauge neutralisiert, 1 Stunde auf 60° C. erwärmt und schließlich 2 Stunden auf dem Eis aufbewahrt wurde, bevor er zur Untersuchung kam. Als Antigen dienten Extrakte aus einem Hautsarkom und einem Mammakarzinom. Liveriato untersuchte nach dieser Methode den Magensaft von acht an Magenkarzinom erkrankten Individuen und fand 7 mal eine Komplementfixation. In 6 Fällen von normalem Magensaft fiel die Reaktion stets negativ aus.

Umfangreichere Untersuchungen an größerem Material mit Verwendung der verschiedensten Antigene und Indikatoren stellte Kelling (6) an. Seine ersten Versuche, bei denen er Gewebsextrakte aus Tumoren anwandte, brachten ihm vollkommen unbefriedigende Ergebnisse. Eine Komplementablenkung beim Karzinom fand er erst, als er als Antigen Hühnerserum benutzte. Dabei ergab sich in 41 von 78 untersuchten Karzinomseren eine Komplementablenkung. Die positive Reaktion verschwand bei zwei an Pyloruskarzinom erkrankten

Personen später, nachdem der Tumor durch Operation entfernt worden war. In allen übrigen Fällen trat die Hämolyse unbehindert ein, abgesehen von 2 Fällen von Tuberkulose und denjenigen Seren syphilitischer Individuen, die positive Wassermann'sche Reaktion aufwiesen. Verwandte Kelling Schafserum oder Kaninchenserum, oder nahm er als Indicator die Erythrocyten dieser Tiere, während er sonst die roten Blutkörperchen des Huhnes nahm, so blieb in den mit Hühnerblut positiv reagierenden Seren die Fixation des Komplementes aus.

Auch die von Weil (7) veröffentlichten Studien weichen von den sonst üblichen Verfahren der Komplementfixation insofern ab, als er an Stelle des Serums seine Versuche mit Ascites-Flüssigkeit ausführte. Wie den meisten übrigen Autoren dienten ihm gleichfalls als Antigen die wässerigen und alkoholischen Extrakte aus Karzinomen, daneben freilich auch Extrakte aus normaler Leber. Er brachte steigende Dosen Antikörper mit Antigen und Komplement zusammen, wobei es sich zeigte, daß nur mittlere Dosen von 0,7 und 0,5 cm Antikörper eine Hemmung der Hämolyse herbeiführen, hohe und niedere Dosen lassen es zur Auflösung kommen, während bei Dosen unter 0,1 die Resultate unklar werden. Weil selbst meint, daß eine Verwertbarkeit nur dann in Frage kommen kann, wenn ein Ausbleiben der Hämolyse nur bei Verwendung kleinster Antikörperdosen stattfinden würde.

Simon (8), der die Versuche in üblicher Weise unter Verwendung von Tumorextrakten ausführte, hielt bei 65 % seiner Karzinome den Nachweis der Komplementfixation für erbracht; in 98 % nichtkarzinomatöser Sera zeigte sich deutlich die Hämolyse. Der spätere geringere Prozentsatz von positivem Ausfall der Reaktion soll nach der Ansicht des Autors auf Verwendung zu

alten Antigens beruhen. Die wenigen positiven Reaktionen bei nicht karzinomatösen Seren seien auf Syphilis zurückzuführen.

In der Mehrzahl seiner Fälle fand de Marchis (9) bei Benutzung wässeriger und alkoholischer Extrakte aus malignen Tumoren negative Resultate. Der positive Ausfall der Reaktion bei Verwendung von Tuberkulin und alkoholischem Leberextrakt syphilitischer Foeten als Antigen berechtigt niemals zur Diagnose Syphilis, wenn der betreffende Patient an einem malignen Tumor erkrankt ist; ferner ist die Reaktion oft positiv, wenn zu hohe Dosen Antigen oder Serum zur Anwendung gelangen.

Auf tierische Tumoren erstrecken sich die Arbeiten von Barratt (10). Er untersuchte das Serum von Mäusen, die mit Karzinom behaftet waren, auf seine Komplement fixierenden Eigenschaften und konnte keine Regelmäßigkeit in seinen Befunden feststellen, wenn er das inaktivierte Serum einer Maus mit dem aus ihrem Tumor gewonnenen Extrakt und mit Komplement zusammenbrachte. Beim Menschen fand Barratt niemals eine Komplementablenkung. Ihm standen 6 Karzinomsera zur Verfügung, bei 2 von diesen konnte er als einzigen Befund einen leichteren Verlauf der Hämolyse feststellen als bei einem Normalserum.

Genau nach der Anordnung der Wassermann'schen Reaktion unter Anwendung der gleichen Reagentien, teils von alkoholischem Meerschweinchenherzextrakt, teils von alkoholischem syphilitischen Leberextrakt untersuchte Caan (11) 85 Sera von histologisch-sicheren Karzinomen, eine Lues war in allen Fällen anamnestisch auszuschließen. Dabei fand sich in 35 Fällen (= 41 %) eine positive, beziehungsweise eine schwach positive Reaktion, also eine für eine Anwendung der Reaktion zur Diagnose von Tumoren absolut unzureichende Zahl. Bemerkenswert ist aber, daß Caan eine verhältnismäßig hohe Zahl posi-

tiver Erfolge bei den Karzinomen der äußeren Haut und der Lippen (67 % und 86 %) verzeichnen konnte, während andere wie besonders das Mammakarzinom in sehr geringer Zahl positiv reagierten (9 %).

Ebenso haben die Versuche, die Engel (12) mit der Komplementfixationsmethode angestellt hat, nur durchaus unbefriedigende Resultate gezeitigt. Er benutzte als Antigen Extrakt, der nach der gleichen Methode wie der Meerschweinchenherzextrakt aus den Lebermetastasen bei Karzinomatösen gewonnen war, daneben versuchte er auch Extrakte aus Karzinomen anderer Organe, wie auch den Extrakt aus 3 Embryonen. Alle Extrakte ergaben mit den Seren gesunder Personen niemals irgend eine Reaktion. Die Karzinomsera wiesen mit einigen Karzinomextrakten Bindung auf, mit anderen wieder nicht. Auch gab das Serum einer Frau mit dem aus der operativ entfernten Mamma gewonnenen Extrakte keine Hemmungen der Hämolyse. Engel faßt das Resultat seiner Untersuchungen dahin zusammen, daß die Blutsera karzinomatöser Individuen nicht imstande sind, in Verbindung mit einem geeigneten Extrakte Komplement zu fixieren.

Ganz im Gegensatz zu all diesen mit unbefriedigendem Erfolge gekrönten Versuchen, für die Diagnose der Neubildungen das Komplementfixierungsverfahren nutzbar zu machen, stehen nun die Veröffentlichungen aus dem Heidelberger Krebsinstitut, über die v. Dungern in mehreren Arbeiten, deren jede eine Vervollkommnung der vorangehende Methode darstellt, berichtet. v. Dungern selbst hat bereits vor längeren Jahren Versuche mit wässerigen Extrakten angestellt, die ihn ebenso wie seine Untersuchungen mit ätherischen Extrakten, wie sie bei der Freund-Caminer'schen Meiostagminreaktion benutzt werden, zu keinem befriedigenden Ergebnis geführt haben.

Seine neuesten Arbeiten zeigten aber ein so erfreuliches Resultat, daß es wünschenswert erschien, diese Methode einer gründlichen Nachprüfung zu unterziehen. Die 144 Fälle, über die v. Dungern in seiner ersten Arbeit (13) berichtet, wurden unter Verwendung eines Tumorextraktes mit 98 % Äthylalkohol untersucht. Dieser Extrakt soll eine Lipoidemulsion sein; vor Gebrauch wird er im Verhältnis 1 : 2 mit physiologischer Kochsalzlösung verdünnt und zum Versuche in einer Menge von $^{4}/_{10}$ ccm zugesetzt. Das Serum wird, ganz im Gegensatz zu allen Untersuchungen früherer Autoren, unerwärmt geprüft, und zwar in einer Menge von $^{1}/_{20}$ ccm. Stets wurden positive und negative Fälle nebeneinander untersucht. Die Ergebnisse v. Dungerns waren folgende: Alle Sera Geschwulstkranker reagierten positiv, aber meist nur bei Untersuchung mit mehreren Extrakten; alle Gesunder ergaben stets Hämolyse, auch solche, die sonst oft eine Hemmung bei dem Wassermann'schen Verfahren zu erkennen gaben, wie manche Fälle von Tuberkulose und Scharlach. Unter den Geschwulstseren hemmten solche von Patienten mit malignen Tumoren stärker als solche von Individuen mit benignen Tumoren. Syphilitikersera, die positive Wassermann'sche Reaktion aufwiesen, ergaben positive Resultate; nur das Serum einiger Tabiker und Paralytiker reagierte negativ. Alle untersuchten Karzinomsera hatten, abgesehen von einem Stirnepitheliom, stets negativen Wassermann, einen Befund, der ganz im Gegensatz steht zu den von vielen Autoren beobachteten Hemmungen der Hämolyse bei Ausführung der Wassermann'schen Reaktion mit den Seren Geschwulstkranker. v. Dungern selbst schreibt am Schlusse seiner Veröffentlichungen: «Wir sehen somit, daß die Geschwulstreaktion die Geschwulsterkrankung serologisch sicher anzeigt. Die Reaktion ist nur dann nicht zu verwenden, wenn der Patient gleichzeitig eine Lues

hat, die positive Wassermann'sche Reaktion bewirkt, doch können die Geschwulsterkrankungen serologisch mit Lues nicht verwechselt werden, da sie lediglich nach meiner Methode, nicht aber nach Wassermann stark reagieren.»

Die großen Hoffnungen, die man nach v. Dungerns Resultat hegen durfte, nun eine für die Klinik gut verwendbare Methode zur Karzinomdiagnose gefunden zu haben, konnten leider schon für diese erste Veröffentlichung nicht mehr bestehen bleiben.

Rosenberg (14) hat an der Hand von 115 Fällen das v. Dungern'sche Verfahren nachgeprüft. Als Extrakte nahm er genau der Vorschrift des Autors entsprechend alkoholische Karzinomextrakte, dazu einen Extrakt aus einem normalen Pankreas. Von den 42 zur Untersuchung herangezogenen Karzinomenseren zeigten 5 ohne Zusatz des Antigens eine Hemmung der Hämolyse, diese drei Sera waren bereits mehrere Tage im Eisschrank aufbewahrt. Die übrigen Sera zeigten ein wechselndes Verhalten, je nach der Menge des zugesetzten Antigens. Betrug der Zusatz nur 0,2 ccm, so zeigte sich kaum eine Komplementablenkung; bei einem Zusatz von 0,4 ccm reagierten 9 Sera positiv, 24 negativ, 1 zeigte wechselndes Verhalten. Wurde die Antigenmenge auf 0,6 ccm erhöht, so stieg die Zahl der positv reagierenden Sera. Von Normalseren unterblieb die Hämolyse in 6 Fällen bei einer Antigenmenge von 0,4 ccm. Aus allen Versuchen ergab sich das Resultat, daß die Sera Tumorkranker in einer gewissen Anzahl von Fällen beim Zusammenbringen mit alkoholischen Tumorextrakten eine Fixation des Komplementes zeigen, und zwar um so häufiger, je höher die Antigendosis gewählt wird. Bei positiver Wassermann'scher Reaktion tritt häufiger die Karzinomreaktion ein als bei anderen Seren. Rosenberg nimmt an, daß die Befunde v. Dungerns nur durch

die Verwendung aktiver Sera und die Benutzung der halben Komplementmenge zu erklären seien.

In weiterem Verfolg seiner Versuche bemühte sich v. Dungern einen besser haltbaren Extrakt zu finden, denn die Wirksamkeit seiner alkoholischen Tumorextrakte nahm ganz erheblich mit dem Alter des Extraktes ab. Einen gut haltbaren und gleichmäßigen Extrakt sieht v. Dungern in dem durch Aceton aus den roten Blutkörperchen des Menschen gewonnenen Extrakte. Die in der zweiten Arbeit v. Dungerns (15) niedergelegten Vorschriften und Ergebnisse wurden von mir einer eingehenden Nachprüfung unterzogen. Über die Methode und die damit gemachten Erfahrungen soll in folgendem ausführlich berichtet werden. Eine kurze Zusammenfassung der Ergebnisse ist bereits vor einiger Zeit in der Berliner klinischen Wochenschrift (16) erfolgt. Die von v. Dungern gegen meine Resultate gemachten Einwendungen (17) und deren Widerlegung (18) sind im folgenden stets an den fraglichen Stellen berücksichtigt.

Die Vorschriften, die v. Dungern gibt, um ein promptes und sicheres Gelingen der von ihm gefundenen Reaktion zu ermöglichen, fordern dreierlei: Einmal muß die Auswahl des Extraktes eine zweckentsprechende sein. Zweitens muß das zur Untersuchung stehende Patientenserum in unerwärmtem Zustande zur Verwendung gelangen. Und drittens ist eine längere Reaktionszeit erforderlich als sie bei dem Wassermann'schen Verfahren üblich ist. Sodann tritt die Ablenkung des Komplementes besonders spezifisch zutage, wenn dem fraglichen Serum in gewisser Menge Alkali zugesetzt wird. Dann ist die Reaktion nach v. Dungerns Angabe eine absolut spe-

zifische: alle malignen Tumoren geben einen positiven Ausfall der Reaktion, andere Sera mit Ausnahme der syphilitischen sollen negativ reagieren. Bei Ausführung der Versuche sind die v. Dungern'schen Angaben auf das genaueste befolgt worden. Die in der Veröffentlichung niedergelegten Vorschriften hat mir Herr v. Dungern noch in dankenswertester Weise durch schriftliche und mündliche Ausführungen ergänzt; ja, er hat mir Gelegenheit gegeben, im Heidelberger Institut die Methode kurz anzusehen, wobei die Reaktion den Angaben des Autors entsprechend gut funktionierte. Auch durch Überlassung von Reagentien aus dem v. Dungern'schen Laboratorium wurden mir im Anfang meine Untersuchungen erleichtert. Die Gewinung der Sera und der geeigneten Reagentien mag zunächst in kurzem dargelegt werden:

Die steril gewonnenen Sera, in der Mehrzahl der Fälle morgens in nüchternem Zustande entnommen, wurden in allen Fällen innerhalb 24—48 Stunden nach der Entnahme untersucht, in der Zwischenzeit auf Eis aufbewahrt. Die angewandte Menge betrug beim aktiven Serum 0,05 ccm, bei den Kontrollen mit inaktiviertem Serum — halbstündig auf 56° erwärmt — 0,1 ccm. Als sogenanntes Antigen diente Extrakt aus menschlichen Blutkörperchen, das in folgender Weise hergestellt wurde: Dreimal mit 0,85 % Kochsalzlösung gewaschene Blutkörperchen wurden während dreier Tage unter häufigem Umschütteln mit der zwanzigfachen Gewichtsmenge Aceton (Acet. puriss. pro analysi Merck) extrahiert, sodann abfiltriert. Das Filtrat wurde bis auf geringe Reste im Vakuum vom Aceton befreit, der Rest bis zur Trockene im Brutschrank bei 37° verdampft. Der Trockenrückstand wurde in 96 % Alkohol aufgenommen, und zwar mit dem zehnten Gewichtsteil der früher verwendeten Acetonmenge.

Vor Anstellung des Versuches wurde der Extrakt jedesmal mit dem vierfachen Volumen 0,85% Kochsalz-

lösung so verdünnt, daß erst eine scheibenförmige Trübung an der Grenze von Extrakt und Kochsalzlösung entstand. Von dieser Verdünnung (1 : 5) wurden absteigende Mengen 0,8, 0,6 bezw. 0,4 ccm in Anwendung gebracht. Die Tabelle Nr. 1 gibt eine Übersicht über die Art der Versuchsanordnung und zugleich ein Schema, wie nach den v. Dungern'schen Angaben das Resultat bei Verwendung von Normal- und Karzinomserum ausfallen müßte, wenn der Versuch ideal gelingt. An Extrakten wurden im ganzen 11 verschiedene verwandt, von denen 9 aus den Blutkörperchen Gesunder hergestellt wurden, einer aus denen eines Syphilitikers mit positiver Wassermann'scher Reaktion und einer eklamptischen Patientin. Differenzen in der Verwertbarkeit der einzelnen Extrakte ließen sich nicht konstatieren. Die mit verschiedenen Extrakten untersuchten Sera ergaben fast ausnahmslos die gleichen Resultate (cf. Tabelle III, Fall 2).

Der Zusatz von Alkali betrug, je nach Ausfall der Kontrollen, 0,2 oder 0,1 ccm sodafreier n/50 Na O H. Die von v. Dungern geforderte Menge von 0,2 ccm konnte nur in der kleineren Zahl der Fälle benutzt werden und mußte überall da durch 0,1 ccm ersetzt werden, wo sich 0,2 ccm, wie es häufiger der Fall war, in den Kontrollen schon an sich oder in Verbindung mit Serum, oder endlich mit Extrakt allein als hemmend erwies. Von 35 Extraktkontrollen ergab in 18 Fällen der Extrakt bei Zusatz von 0,2 ccm n/50 Na O H eine vollständige Hemmung. In 17 Fällen wurde mit derselben Menge eine komplete Lyse erzielt. In einem Fall mußte wegen der Hemmung durch die Natronlauge selbst die Dosis auf 0,06 n/50 Na O H erniedrigt werden. Die Verwendung einer Dosis von 0,2 ccm scheint vor allem deswegen wenig empfehlenswert zu sein, weil bei der Serumkontrolle mit 0,2 ccm ohne Zusatz von Extrakt in der Mehrzahl der Fälle (34 von 52 Sera) die Sera eine starke Hemmung

zeigten. Diese Erscheinung trat aber auch noch bei Zusatz von 0,1 ccm in 11 der so untersuchten Seren auf. Diese Einwirkung der bei den Versuchen verwendeten Alkalidosen allein und mit Zusatz von Extrakt auf die Hämolyse wurde in einer besonderen Versuchsreihe zusammengestellt, deren Resultate weiter unten besprochen werden sollen. Die Herabsetzung der verwendeten Menge Natronlauge, entgegen den ursprünglichen Vorschriften, geschah hauptsächlich auf eine mündliche Mitteilung v. Dungern's hin. Nach seinen Angaben hatte damals auch einer seiner auswärtigen Korrespondenten die gleiche Beobachtung der Hemmung mit hohen Dosen (0,2 ccm) Natronlauge gemacht und mit der niederen Dosis (0,1) günstigere Resultate erzielt. Die zum hämolytischen Versuche benutzte Komplementmenge betrug stets 0,05 ccm. Das Komplement wurde nach der im v. Dungern'schen Laboratorium gebräuchlichen Methode aus dem Herzen entnommen, meist von männlichen Tieren und häufig von mehreren Tieren gemischt. Die Entnahme geschah meist kurz vor Anstellung der Versuche, seltener am Abend vorher, in welchem Falle dann über Nacht das Serum auf Eis aufbewahrt wurde, und zwar zur Hälfte verdünnt mit physiologischer Kochsalzlösung. Verwendet wurde das Serum der Tiere nur, nachdem es sich klar von dem Blutkuchen abgesetzt hatte. Kurz vor dem Versuch erfolgte dann noch eine weitere Verdünnung mit physiologischer Kochsalzlösung, im ganzen im Verhältnis 1 : 20. Von dieser Verdünnung kam jeweils 1 ccm zur Anwendung im Versuche.

Die Wirkung des Rinderblutamboceptors wurde stets im Vorversuch festgestellt und sodann die 1—$1\frac{1}{2}$ fache Menge der nach $\frac{3}{4}$ bis spätestens 1 Stunde bei 37° C. komplett lösenden Dosis benutzt. Vielfache Parallelversuche mit höheren (2—3 fachen) Amboceptordosen haben an dem Ausfall der Resultate keine Änderung gebracht.

Auch wurde stets darauf geachtet, mit einem hochwertigen Amboceptor zu arbeiten. Die zu allen Versuchen benutzte Kochsalzlösung war stets aus chemisch reinem Kochsalz hergestellt.

Die Bindung des Komplementes erfolgte unter dreistündigem Verweilen bei Zimmertemperatur, dann wurde das hämolytische System hinzugegeben und nach drei Stunden das Resultat abgelesen. Die Reaktion wurde in allen Fällen nur dann für die Beurteilung verwertet, wenn in den Extrakt- und Serumkontrollen die Hämolyse spätestens nach einer Stunde eingetreten war.

Für die Beurteilung des Wertes der Tumorreaktion können die Ergebnisse von 43 untersuchten Seren herangezogen werden. Bei jeder Untersuchung wurde stets ein Serum eines Gesunden und das eines positiv reagierenden Karzinomkranken zugleich mituntersucht. Zunächst kommen 10 Karzinome in Betracht, deren klinische Diagnose durchaus gesichert war. Die Resultate dieser Versuche sind in Tabelle II niedergelegt. Absichtlich sind keine suspekten Fälle zur Anstellung der Reaktion herangezogen, da durch sie der Wert der Methode nur äußerst schwer abzuschätzen wäre. 7 der untersuchten Karzinome (Tabelle II, 1—4, 6, 7, 8) ergaben einen positiven Ausfall der Reaktion. Unter ihnen zeigten allerdings 3 (Fall 4, 6, 7) (alle Karzinome des Uterus) auch in den Kontrollen mit inaktivem Serum eine starke Hemmung, obwohl die Wassermann'sche Reaktion negativ ausfiel. Von den 3 negativen Fällen betraf einer eine 65jährige Patientin mit einem faustgroßen Tumor des Omentums (Fall 5), bei der vor 3 Jahren wegen eines Karzinoms eine Rectumamputation vorgenommen war. Die Patientin befand sich in einem äußerst kachektischen Zustande. Der negative Ausfall bei diesem Fall würde übereinstimmen mit den auch von anderen Seiten gemachten Beobachtungen, daß bei Ausbildung reichlicher Metastasen sehr häufig die

v. Dungern'sche Reaktion ein negatives Ergebnis liefere. Die beiden anderen Seren mit negativer Reaktion (Fall 9 und 10) stammten von Patientinnen mit einem Karzinom des Uterus beziehungsweise der Mamma, deren Allgemeinzustand ein guter war.

Ferner wurden 19 Normalsera untersucht, deren Ergebnisse Tabelle III wiedergibt. Von diesen Normalsera zeigten 8 deutliche Karzinomreaktion (Fälle 1, 2, 10—13, 15 und 17); bei einem dieser 8 Fälle wurde (Fall 2) bei erneuter Nachprüfung — allerdings am dritten Tage nach Entnahme des Blutes — ein negatives Resultat erzielt. Bleibt dieser Fall außer acht, so wurde also in 7 Fällen oder 36,8 % bei normalen Seren eine deutliche Tumorreaktion festgestellt. 4 dieser 7 positiv reagierenden Sera (Fälle 1, 11—13) hemmten auch im erwärmten Zustande die Hämolyse. Die übrigen nicht als positiv betrachteten Normalsera boten wechselnde Bilder: 4 weitere reagierten gleichfalls typisch positiv (Fälle 5, 7—9); sie kommen aber für eine genaue Beurteilung der Reaktion kaum in Frage, weil die Serumkontrollen ohne Extraktzusatz nicht glatt gelöst waren. Glatte Lösung in allen in Frage kommenden Kontrollen trat nur bei einem einzigen Falle ein. In den übrigen zeigte sich vielfach in den unerwärmten Proben ohne Alkoholzusatz eine ausgesprochene Hemmung, während die Lösung bei Alkaligehalt glatt vonstatten ging. Das gleiche gilt für die erwärmten Proben. Die Wassermann'sche Reaktion fiel in allen 19 Fällen negativ aus.

Ausgesprochene Syphilitikersera (Tabelle IV, 1—4) mit deutlich positiver Wassermann'scher Reaktion kamen 4 zur Untersuchung. Bei ihnen wurde in sämtlichen unerwärmten — auch den mit Na O H versetzten — Röhrchen die Hämolyse gehemmt, in den erwärmten 3 mal ausgesprochen, in einem vierten nur schwach (Fall 2).

Die von v. Dungern gemachte Angabe, daß die Syphilitikersera in der Regel bei Zusatz von Natronlauge ihre hemmende Wirkung verlieren, kann somit nicht bestätigt werden.

Von nicht karzinomatösen Kranken wurde ferner in 7 Fällen von schwerer Tuberkulose die Reaktion geprüft. 4 dieser Sera lösten vollkommen (Tabelle IV, Fall 7—10), einer (11) zeigte eine schwache Hemmung in den unerwärmten Röhrchen. 2 weitere (5 und 6) hemmten in allen Dosen erwärmt und unerwärmt, sowohl ohne wie mit Alkalizusatz. Die Wassermann'sche Reaktion fiel hier negativ aus. — Ein Myom (12) reagierte typisch positiv. Auch hier war die Wassermann'sche Reaktion negativ. Zwei Fälle von Gonorrhoe zeigten nur im unerwärmten Serum ohne Alkalizusatz eine starke Komplementablenkung (Tabelle IV, 13 und 14).

Betrachtet man somit die Ergebnisse, die bei gesunden und nichtkarzinomatösen Kranken, mit Ausschluß der Lues erhoben wurden, bei der nach den Mitteilungen v. Dungerns in einzelnen Fällen gleichfalls eine positive Reaktion auftreten kann, so fiel in 29 untersuchten Fällen die Reaktion 10 mal positiv aus, was den hohen Prozentsatz von 34,5 % bedeutet, wogegen beim Karzinom ein positiver Ausfall der Reaktion in 70 % der Fälle zu konstatieren war.

Wie stellen sich diese Befunde nun zu den Angaben und eigenen Ergebnissen v. Dungerns, wie zu den Nachprüfungen anderer Autoren? Nach v. Dungerns Angaben ist die Reaktion als eine absolut spezifische aufzufassen. Die Komplementablenkung tritt demnach bei allen malignen Tumoren auf. Wie das negative Resultat, das v. Dungern bei 7 seiner 100 sicheren Karzinome gefunden hat, zu erklären ist, diese Frage bleibt offen. Zusammengefaßt mit den in der dritten Publikation (22)

veröffentlichten Resultaten hat v. Dungern 80 % positiven Ausfall der Reaktion bei sicheren Karzinomen zu verzeichnen; wurden die negativ reagierenden Karzinomsera in derselben Woche mit höheren Extraktdosen (8/10 ccm) nachuntersucht, so ergab sich in über 90 % ein positiver Ausfall der Reaktion. Alle nichtkarzinomatösen Seren sollen die spezifische Hemmung, besonders in den mit Alkali versetzten Proben nicht geben. Dies findet sich auch in den von v. Dungern veröffentlichten Versuchen. Eine Ausnahme machte bei ihm nur ein Fall von Lipomatose, der in allen Proben, den unerwärmten mit und ohne Alkalizusatz wie auch den erwärmten, Hemmung der Hämolyse zeigte, wie auch die Befunde von Tuberkulose in den unerwärmten Proben ohne Alkalizusatz und den erwärmten wechselnder Natur sind. Fälle «chirurgischer Tuberkulose» sollen häufiger bei Alkalizusatz positiv reagieren. Mit diesen Befunden wollen nun aber die Nachprüfungen gar nicht übereinstimmen, denn der positive Ausfall der Reaktion in 34,5 % nichtkarzinomatöser Sera, und in vereinzelten Fällen selbst in den Alkaliproben, muß doch Bedenken erregen, ob die Reaktion wirklich zu so hohen Hoffnungen Anlaß gibt, wie v. Dungern sie ausspricht. Dabei sind bei der Berechnung hier die luetischen Fälle noch ausgeschlossen worden, weil sie nach v. Dungerns Angaben eine Sonderstellung einnehmen insofern, als bei ihnen die Hämolyse in den Proben ohne Alkalizusatz ausbleiben soll. Die von mir erhobenen ungünstigen Resultate stehen nun keineswegs vereinzelt da. Auch Wolfsohn (19) hatte nur in 76,3 % der klinisch sicheren und suspekten Karzinome einen positiven Ausfall der Reaktion zu verzeichnen. Seine positiven Befunde bei Nichtkarzinomatösen sind freilich nicht so hoch, doch ist die Zahl der von ihm untersuchten nichtkarzinomatösen Seren eine verschwindend kleine. Auch Isabolinsky und Dichno (20)

konnten keine Spezifität der Reaktion konstatieren; sie fanden gleichfalls eine größere Anzahl Sera, die von nichtkarzinomatösen Patienten stammend eine Hemmung der Hämolyse aufwiesen; umgekehrt fiel auch bei ihren Nachprüfungen in vielen Fällen mit absolut gesicherter Krebsdiagnose die Reaktion negativ aus. — Eine Bestätigung der v. Dungern'schen Angaben brachte auch eine größere Nachuntersuchung Schenks (21) nicht. Bei ihm blieb gleichfalls in einer verhältnismäßig hohen Zahl sicherer Karzinome die Komplementablenkung entgegen den Erwartungen aus. Nur bei hohen Dosen Extrakt (weit größeren Mengen als die Vorschriften v. Dungerns verlangen) tritt die Hemmung der Hämolyse regelmäßig auf. Unverhältnismäßig hoch ist ferner die Zahl der Normalsera, die schon in Verbindung mit kleinen Dosen Extrakt eine Komplementablenkung zeigen. So hemmten bei Schenk in einer ersten Versuchsreihe bei Gebrauch von 0,2 ccm Extraktverdünnung 3 Sera, davon 1 sehr stark, 2 nur schwach. In einer zweiten Serie hemmten Normalsera in Dosen von 0,2 und 0,1 ccm in Verbindung mit 0,25 ccm Extrakt in 6 Fällen von 18 Untersuchungen. Schenk mißt der v. Dungerschen Methode nur theoretisches Interesse bei. Qualitative Unterschiede zwischen Normalseren und solchen Karzinomatöser glaubt er nicht feststellen zu dürfen, es handelt sich nur um quantitative Differenzen; dazu geben maligne Tumoren die Reaktion häufiger als normale.

Aus allen diesen Nachuntersuchungen ergibt sich mit unverkennbarer Deutlichkeit, daß der hohe Prozentsatz, in dem sich ein positiver Ausfall der Reaktion bei normalen Individuen und solchen Erkrankten, die frei von Karzinom sind, findet, die praktische Verwertbarkeit der Methode in hohem Maße einschränken, wenn nicht gar ganz in Frage stellen muß. Auch ist es für die theoretische Seite der Methode höchst unbefriedigend, daß bei weitem

nicht alle Karzinome diese Reaktion geben. Trotzdem aber könnte der Methode immerhin noch eine gewisse Bedeutung beigelegt werden, wenn es sich herausstellen sollte, daß sie für die Beobachtung des Verlaufes der Krebskrankheit, besonders bei Anwendung der modernsten therapeutischen Mittel — Röntgen- und Radiumbehandlung — mit Erfolg verwertet werden könnte. Dieses war auch der Gesichtspunkt, unter dem die ausgeführten Nachprüfungen in Angriff genommen wurden; nämlich einen Gradmesser für die Erfolge der Strahlenbehandlung in die Hände zu bekommen. So wurden denn trotz der höchst unbefriedigenden Resultate der ersten Nachprüfungen noch weitere Untersuchungen angestellt dahingehend, ob wenigstens bei einem und demselben Individuum sich zu verschiedenen Zeiten der gleiche Ausfall der Reaktion zeigte. Diese Untersuchungen wurden in der gleichen Weise, genau nach v. Dungerns Vorschriften, ausgeführt wie die ersten. Die fraglichen Sera wurden genau in Abständen von einer Woche entnommen. Und zwar erfolgte die Abnahme jeweils am Dienstag Morgen nüchtern unter sterilen Kautelen. Die Sera wurden sodann bis zum Mittwoch auf Eis aufbewahrt und kamen vormittags zur Untersuchung. Die zweite und die eventuelle dritte Untersuchung geschah stets mit den gleichen Extrakten — Differenzen zwischen den einzelnen Extrakten zeigten sich auch hier nicht — wie bei der ersten Untersuchung. Die Tabelle V gibt ausführlich Auskunft über den Ausfall dieser Versuche. Zur Verfügung standen die Sera von 9 Individuen. Darunter befanden sich 2 mit malignen Tumoren, 5 absolut gesunder Personen, die restlichen 3 Sera stammten von Patienten mit Prolaps, Appendicitis und Myom. Die nähere Betrachtung der Resultate ergibt ein sehr wechselvolles Verhalten der Sera bei den verschiedenen Untersuchungen. In den unerwärmten Proben ohne Alkalizusatz ist das Bild zu-

nächst noch, von geringen Ausnahmen abgesehen, ein gleichmäßiges und konstantes. Fast alle Sera zeigten Hemmung der Hämolyse. Anders und weniger gleichmäßig fielen schon die erwärmten Proben aus. Zu bemerken ist hier noch vorweg, daß in allen 9 Fällen die gleichzeitig mit syphilitischem Leberextrakt ausgeführte Wassermann'sche Reaktion negativ ausfiel. Die erwärmten Proben ergaben durchaus keine Konstanz der Reaktion an verschiedenen Tagen. Besonders auffällig ist der heftige Umschlag von positiv in negativ und umgekehrt bei den beiden untersuchten malignen Tumoren. Verhältnismäßig am stabilsten fiel die Reaktion bei den Normalseren aus; weniger deutlich erwies sich der Wechsel bei den nichtkarzinomatösen kranken Individuen. Der stärkste Umschlag von dem einen Ausfall in den anderen bietet sich hingegen in den bedeutungsvollsten Proben mit Alkalizusatz. Kein Serum erwies sich hierbei als konstant, vielleicht abgesehen von einem Normalserum (Fall 4); ein jedes ergab einmal ein positives, ein anderes Mal ein negatives Resultat.

Deutlicher und beweiskräftiger wohl als alle anderen Versuchsreihen zeigen diese Vergleichsuntersuchungen, daß eine spezifische Reaktion in dem v. Dungern'schen Verfahren nicht vorliegen kann. So bedauerlich es für die Verwendbarkeit der Methode auch erscheinen mag, an eine Verwertung des Verfahrens zu Beobachtungen während der Behandlung kann auf Grund dieser Versuche nicht gedacht werden. Leider liegen weder vom Autor selbst noch von einem der Nachuntersucher ähnliche Versuchsanordnungen vor, die einen Vergleich gestatten würden. Das mindeste Erfordernis muß aber auf alle Fälle das sein, sofern überhaupt die Methode der Komplementablenkung eine über den Rahmen des theoretischen Interesses hinausgehende Bedeutung haben soll, daß bei einem und demselben Individuum die Reaktion eine

gewisse Konstanz zeigt. Daß ein einheitliches Bild beim Karzinom nicht zu erwarten ist, erscheint von vornherein klar, denn der äußerst verschiedene Verlauf des Krebses, z. B. je nach Individuum und Lokalisation der mehr und minder große Zerfall, die differente Neigung zu Metastasen usw. weisen darauf hin, daß wohl kaum eine konstante Aufnahme von Antikörper erzeugenden oder komplementablenkend wirkenden Zellbestandteilen anzunehmen ist, und daß demnach wohl die Chancen für die Auffindung einer in allen Krebsfällen positiven Reaktion, die auf der obigen Reaktion beruht, keine besonders günstigen sind. Solange auch eine Methode nicht die Gewähr bieten kann, daß sie bei normalen Individuen wenigstens stets in gleichem Sinne, einerlei, ob negativ, schwach-positiv oder nur in bestimmter qualitativer Differenz von den Kranken ausfällt, wird sie niemals für eine Unterstützung oder Sicherstellung einer zweifelhaften klinischen Diagnose Verwendung finden können. Da auch diese Voraussetzung in keiner Weise durch das von v. Dungern angegebene Verfahren befriedigt wird, so wird diese Methode vorläufig niemals irgend eine Bedeutung für die praktische Verwendung finden können, mehr als ein theoretisches Interesse ist ihr in dieser Form nicht abzugewinnen. Ob sich aber überhaupt eine so geartete Methode wird finden lassen, bevor nicht noch manche offene Frage in dem großen Problem der Krebsgenese gelöst ist, muß als fraglich erscheinen.

Ob die neuesten Veröffentlichungen v. Dungerns (22), die eine bedeutende Verfeinerung und Differenzierung seiner früheren Methoden bringen sollen, den Ansprüchen besser genügen werden als die bisherigen Untersuchungen, muß eine gründliche Nachprüfung von unbeeinflußter Seite ergeben, von der ich selbst aus äußeren Gründen Abstand nehmen mußte. Diese neuen Vorschriften geben wesentliche Änderungen in der Behandlung des

Serums und dem Zusatz der Natronlauge. Die besten Resultate glaubt v. Dungern jetzt gefunden zu haben, wenn er 2 Teile n 50 Na OH mit 1 Teil des fraglichen Serums mischt und eine halbe Stunde auf 54° erwärmt. Das so inaktivierte Serum soll durch den Zusatz der Natronlauge seine komplementbindende Fähigkeit nicht verlieren. Auch bietet diese Methode den Vorteil, das Serum in höheren Dosen verwenden zu können. Von dem so präparierten Serum-Lauge-Gemisch werden abgestufte Mengen (0,6—0,075), was einer Serummenge von 0,2 bis 0,025 entsprechen würde, mit der jeweils optimal günstigsten Extraktmenge zusammengebracht, die meist bei 0,8 ccm liegt. Auch wird der Extrakt jetzt nur aus Paralytikerblut gewonnen. Im übrigen ist die Versuchsanordnung die gleiche wie bei den früheren Verfahren. Der Wert der Reaktion ist dahin zu charakterisieren, daß für die Dosis von 0,1 ccm Serum hohe Specifität für maligne Tumoren besteht; aber erst von $^1/_{10}$ ccm ab ist die Reaktion als tumorspezifisch zu betrachten, da Dosen von $^2/_{10}$ ccm auch bei Tuberkulose und Syphilis hemmend wirken. Normale reagieren bei der Menge von $^2/_{10}$ ccm. v. Dungern hat so 244 Fälle untersucht, unter denen sich 102 zumeist sichere Karzinome befinden; diese reagierten in folgender Weise: bei der Dosis $^1/_{10}$ ccm Serum hemmten 91 die Hämolyse, die Menge $^1/_{10}$ ccm wirkte noch bei 64 Fällen komplett ablenkend, während nur 31 Sera noch einen positiven Ausfall bei Zusatz von $^1/_{40}$ ccm Serum gaben. Von 16 Sarkomen reagierten 11 positiv. 92 Nichttumoren kamen zur Untersuchung: keines dieser Sera reagierte positiv bei einer Dosis von $^1/_{10}$, während sich 9 mal Hemmung bei $^2/_{10}$ ccm Serumzusatz zeigte. Unter diesen Nichttumoren befanden sich 15 Luetikersera (12 Luetiker und 3 Paralytiker) mit positiver Wassermann'schen Reaktion. Diese war bei den Tumorträgern fast immer positiv. Diese letzten recht günstigen Aussichten für die Verwendbarkeit

bietenden Untersuchungen hat Schenk (21) in drei größeren Versuchsreihen nachgeprüft, aber nicht bestätigen können. Er hielt sich genau an die Vorschriften v. Dungerns, nur mit der Abweichung, daß er statt Rinderblutkörperchen solche vom Hammel benutzte. Das gefundene Resultat lautet, daß nur hohe Dosen Serum hemmend, die niederen aber hauptsächlich in Frage kommenden rasch lösend wirkten; also ein Ergebnis, das in krassem Gegensatz zu den Angaben v. Dungerns steht.

Noch eine Nachprüfungsreihe muß hier Erwähnung finden, die in jüngster Zeit von Halpern (23) veröffentlicht ist. Aus der Publikation läßt sich freilich nicht mit Deutlichkeit erkennen, ob Halpern der zweiten oder dritten v. Dungern'schen Publikation seine Vorschriften entnommen hat. Von den insgesamt 300 Seren waren 177 Fälle mit sicherer Diagnose. 71 Karzinome von 79 reagierten positiv, also 89,8 %, die 8 negative Reaktion gebenden Seren stammen von Patienten, die bereits reichliche Metastasen aufwiesen. Andere maligne Tumoren reagierten weniger oft positiv. 56 von Nichttumorkranken untersuchte Sera gaben 52 mal ein negatives Resultat; die 4 positiven Fälle bezogen sich auf Kranke, bei denen klinisch ein Verdacht auf ein Neoplasma vorlag, das aber durch die Operation nicht bestätigt werden konnte. 11 Karzinome wurden einer doppelten Prüfung unterworfen: 1 reagierte anfangs negativ, später positiv, alle anderen von vornherein positiv. Zwei beachtenswerte, auffällige Befunde konnte Halpern erheben: Einmal fand er, daß bei einem absolut gesunden Manne die Reaktion positiv ausfiel, dessen Mutter an einem Karzinom der Mamma erkrankt war. Ein zweiter ähnlicher Befund war der, daß ein Kind eine positive Reaktion zeigte, dessen Mutter an malignen Lymphomen litt. Wie diese auffallenden Tatsachen zu erklären sind, ist schwer zu sagen; viel-

leicht bringen sie bei weiteren ähnlichen Nachforschungen in manche dunkle Frage des Krebsproblems einiges Licht. Trotz seiner recht günstigen Ergebnisse glaubt Halpern doch der v. Dungern'schen Reaktion nur den Wert zusprechen zu dürfen, eine Stütze für die Diagnose zu sein; nicht aber lasse es sich mit absoluter Sicherheit sagen, ob ein maligner Tumor vorliege oder nicht. Die Halpern-schen Nachprüfungen sind unter allen bisher die einzigen, die den vom Autor gemachten Angaben annähernd entsprechen, eine Einschränkung bringen auch sie. Ob nun wirklich die neuesten Vorschriften v. Dungerns den Ansprüchen genügen können, die man an eine brauchbare Methode stellen muß, das läßt sich erst durch eine große Zahl von Nachprüfungen feststellen. Ob dazu aber so leicht sich der eine oder andere finden wird, nachdem die mit so großer Bestimmtheit veröffentlichten ersten Methoden so wenig der Kritik standgehalten haben, muß sich noch zeigen. Denn es ist und bleibt allemal ein gewagtes Unternehmen, in eine schon an und für sich in ihren chemischen Grundlagen so unklare Reaktion wie das Phänomen der Komplementablenkung noch ein chemisches Reagens, die Natronlauge, hereinzubringen, dessen Wirkung hier gar nicht zu erfassen ist. Jedenfalls kann man kaum noch von einer spezifischen biologischen Reaktion sprechen. Vorerst wird es aber erforderlich sein, einmal die Natur der zur Verwendung kommenden Substanzen speziell des Extraktes zu untersuchen.

Im folgenden sind die Resultate einiger Versuchsreihen über die hämolytischen Fähigkeiten des bei der v. Dungern'schen Reaktion verwendeten Acetonextraktes und der Natronlauge niedergelegt; es ist ferner

in mehreren Versuchen die gegenseitige Beeinflussung von Lauge und Extrakt in ihrer Wirkung auf die Hämolyse geprüft. Den Anlaß zu diesen Prüfungen gab das wechselvolle Verhalten einiger Sera und Extrakte auf Zusatz von Natronlauge, worüber oben berichtet ist; auch waren mitbestimmend vielfach beobachtete Hemmungen bei der Wassermann'schen Reaktion, die auftraten, wenn Lauge oder Säure den auf Komplementfixation zu prüfenden Seren hinzugesetzt wurden.

So glaubt Pöhlmann (24) unspezifische Hämolysen der Wassermann'schen Reaktion bei der Verwendung von physiologischer Kochsalzlösung der neuen Pharmakopoe auf den Zusatz von 0,015 % Soda zurückführen zu müssen, da er bei sodafreier Na Cl-Lösung nie dergleichen beobachtet habe. H. Mayer (25) führt die unspezifischen Hämolysen weniger auf den Sodazusatz von 0,015 % als auf Verwendung zu alter Kochsalzlösung zurück.

Ähnliche Untersuchungen wie die unten veröffentlichten über die Beeinflussung der hämolytischen Fähigkeit von Organextrakten durch Säure und Alkali hat Rondoni (26) vor nicht langer Zeit veröffentlicht. Er konnte feststellen, daß Zusammenwirken nicht lösender Mengen Salzsäure und alkoholischen syphilitischen Leberextraktes komplette Hämolyse herbeiführt, auch fand er die hämolytische Fähigkeit steigender Dosen nicht lösenden Organextraktes unter Zusatz einer konstanten Menge Salzsäure um ein bedeutendes verstärkt. Das letztere konnte er auch für die Natronlauge bei wechselnden Extraktmengen konstatieren. Eine vierte Versuchsreihe endlich dokumentierte, daß variierte Mengen Alkali eine an und für sich lösende Extraktdosis bis zur vollständigen Hemmung abschwächen. Diese hemmende Wirkung des Alkalis tritt allerdings nur in einem beschränkten Bereiche ein, höhere Dosen Alkali wirken wieder hämolytisch.

Die Resultate, die ich bei meinen Prüfungen verzeichnen konnte, sind in ähnlichem Sinne ausgefallen. Als Reagentien benutzte ich die bei dem v. Dungern'schen Verfahren angewandten. 9 der mir zur Verfügung stehenden Acetonextrakte aus Menschenblutkörperchen wurden auf ihre hämolytische Fähigkeit untersucht. Als Prüfstein diente wieder eine 5 % Rinderblutkörperchenaufschwemmung, von der je 1 ccm benutzt wurde. Die Natronlauge war aus sodafreier Normalnatronlauge mit entsprechender Verdünnung durch physiologische Kochsalzlösung hergestellt. Die Resultate wurden stets nach 2 Stunden abgelesen, nachdem die Röhrchen während dieser Zeit bei 37° C. gestanden hatten. Die Wirkung fallender Extraktdosen als Hämolysin allein und unter Natronlaugenzusatz wurde in zwei Reihen untersucht; einmal betrug der Zusatz des Alkalis 0,4 ccm n/100 Na OH; ein zweites Mal 1,0 ccm derselben Lösung. Die Dosis 0,4 ccm wirkt allein nicht lösend, wohl hingegen die Menge von 1,0 ccm Alkali. Es zeigte sich nun (Tabelle VI und VII), daß hohe Extraktdosen (1,6 — cc. 0,8 ccm) im allgemeinen hämolytisch wirken, daß dagegen die niederen Dosen nur eine schwache oder gar keine hämolytische Wirkung entfalten. Ein geringer Alkalizusatz (0,4 ccm) beeinflußte dieses Resultat nur recht unbedeutend, höchstens in den höheren Extraktdosen. Anders hingegen äußerte sich der Einfluß von 1,0 ccm Alkali. Mit geringen Ausnahmen, die in den Proben höherer Extraktmengen lagen, trat überall Hämolyse ein, die Lauge wirkte also hier verstärkend auf den Extrakt ein. Da aber andererseits die Menge von 1,0 ccm Alkali an sich schon hämolytisch wirkte, ist weit eher daran zu denken, daß der Extrakt in größeren Dosen das hämolytische Vermögen der Natronlauge in hemmendem Sinne beeinflußt. Durchaus nicht alle Extrakte erwiesen sich in diesem Punkte als gleichwertig, so trat speziell bei den Extrakten Nr. 5 und 7 eine bedeutende Hemmung

selbst in kleinen Dosen bei Natronlauge-Zusatz ein. Die zweite Reihe von Versuchen (Tabelle VIII und IX) zielten darauf hin, die hämolytische Wirkung wechselnder Mengen Natronlauge allein und unter Zusatz bestimmter Extraktdosen zu ermitteln. Der Zusatz betrug 0,1 resp. 0,8 ccm des im Verhältnis 1 : 5 verdünnten Extraktes. Die Grenze für das Lösungsvermögen der Lauge auf die roten Blutkörperchen lag bei 0,6. Ein Extraktzusatz von 0,1 ccm beeinflußte dieses Resultat in keiner Weise, wohingegen die größere Dosis Extrakt von 0,8 ccm in lösendem Sinne auf an und für sich nicht lösende Natronlaugenmengen wirkte. Das bedeutsame an diesen Ergebnissen muß zweifelsohne darin erblickt werden, daß die Grenze für die hämolytische und nichthämolytische Wirkung der Natronlauge gerade bei der Dosis von 0,4 und 0,6 ccm n/100 Na OH liegt, genau dem Wert, der bei der v. Dungern'schen Reaktion zur scharfen Beurteilung und Charakterisierung eines Tumorserums herangezogen wird. Auch macht gerade hier sich eine Beeinflussung durch den Acetonextrakt geltend, wie auch andererseits wieder (Tabelle VI) gerade die stärksten Schwankungen im Ausfall der Hämolyse durch Extrakt mit und ohne 0,4 ccm Natronlauge im Bereich der von v. Dungern benutzten Extraktdosen liegen. Dies Resultat verdient jedenfalls eine gründliche Beachtung, weil bei v. Dungerns Verfahren auch die Grenzen an diesen Punkten liegen und es sich fragen muß, ob nicht manches Resultat im Prozeß der Komplementablenkung auf diese einfachen Phänomen zurückzuführen ist, zumal wenn man bedenkt, daß doch keines der benutzten Reagentien, abgesehen von der Natronlauge, eine annähernde Konstanz zeigen kann. Bedeutsam können diese Befunde auch insofern noch sein, als schon geringe Schwankungen in der Reaktion der Untersuchungsflüssigkeiten von Einfluß sein könnten auf den Ausfall der v. Dungern'schen Reaktion. Jedenfalls resultiert das

eine aus diesen Versuchen, daß ein Zusatz von Natronlauge, und sei er noch so gering, unter Umständen in einem so diffizilen Verfahren wie der Komplementablenkungsmethode zu großen Irrtümern führen kann. In keinem Falle kann es gut geheißen werden, wenn man durch chemische Reagentien einen rein biologischen Prozeß so differenzieren will, daß er zu hoher Spezifität gelangt. Daß das bei dem v. Dungern'schen Verfahren nicht der Fall ist, haben ja bisher auch alle Nachuntersuchungen mit Klarheit erwiesen.

Anschließend an die Versuche über die Hämolysinwirkung der Acetonblutextrakte, habe ich in einer kleinen Zahl von Fällen, das Verhalten dieser Extrakte als Antigen bei der Wassermann'schen Reaktion geprüft. Die Anregung zu diesen Untersuchungen gaben die günstigen Resultate, die Kolle und Stiner (27) bei Gebrauch von Acetonextrakten aus syphilitischen Lebern und gesunden Organen als Antigen bei der Wassermann-schen Reaktion erzielt hatten. In diesen Arbeiten hatte es sich herausgestellt, daß die Acetonextrakte bemerkenswerte Unterschiede in vieler Hinsicht gegenüber alkoholischen Extrakten zeigten. Unter allen Lipoidlösungsmitteln bewährte sich das Aceton als das beste. Weit wirksamer als alkoholische Extrakte erwiesen sich schon solche aus Aceton-Alkohol (20:80); doch trat der beste Erfolg bei Verwendung von Aceton. puriss. auf. Die Haltbarkeit der Extrakte erwies sich bei guter Aufbewahrung als ebenso groß wie die der alkoholischen. Der große Vorteil besteht darin, daß die Grenzwerte der Extrakte, in denen sie mit Normal-, Kranken- und Luetikersera Hämolyse ergeben, sehr viel weiter voneinander liegen als

bei Alkoholextrakten. Eine Hemmung trat bei Normal- und Krankenseren niemals dort auf, wo sie auch bei Alkoholextrakten fehlte; andererseits aber resultierte in einer Versuchsreihe ein Plus von 42 % positiven Reaktionen bei Acetonextrakten gegenüber den alkoholischen. Auch konnte die zur Reaktion erforderliche Antigenmenge bedeutend geringer gewählt werden. So verlangten die Reaktionen mit alkoholischen Extrakten im Durchschnitt eine Antigenmenge von 0,05—0,06 ccm, die Acetonextrakte nur 0,011 ccm. Die mit Acetonextrakten noch positiv reagierenden Sera stammten von Patienten mit latenter oder mit gut behandelter Lues. Luetiker im späteren Stadium reagierten in 70 % der Fälle mit Acetonextrakten, hingegen nur in 40 % mit den alkoholischen. Unbrauchbar erwiesen sich die Acetonextrakte bei der Prüfung der Cerebrospinalflüssigkeit, vielleicht trat hier eine Globulinfällung mit Aceton auf, die die Unwirksamkeit hervorrief. Hingegen konnte schon manche Frühdiagnose mit den Acetonextrakten gestellt werden, wo die Alkoholextrakte erst im späteren Stadium eine Komplementablenkung zutage treten ließen. Auch nach Salvarsanbehandlung blieb die Reaktion im Gegensatz zu der mit alkoholischen Extrakten ausgeführten noch länger positiv. Unter den Acetonextrakten selbst zeigten sich große Unterschiede je nach dem Ausgangsmaterial. Normale Organe lieferten fast gar keine brauchbaren Stoffe im Gegensatz zum Alkohol; auch gaben bei weitem nicht alle syphilitischen Lebern brauchbare Extrakte, nur 10 % aller Lebern konnten zur Extraktdarstellung herangezogen werden. Nach den Untersuchungen von Kolle und Stiner scheint die höhere Wirksamkeit der Acetonextrakte darauf zurückzuführen sein, daß das Aceton gewisse für die Komplementablenkung unspezifische Neutralfette und Lipoide nicht zur Lösung bringt, die vom Alkohol gelöst werden und die Wirksamkeit des alkoho-

lischen Extraktes herabsetzen, resp. die für die Bedeutung der Reaktion nicht in Frage kommen. Alkohol soll im Gegensatz weit mehr Gesamtlipoide, jedoch weniger für Lues charakteristische Lipoide aus den Organen extrahieren. Das Resultat der Arbeiten von Kolle und Stiner ist jedenfalls dahin zusammenzufassen, daß bei Verwendung von Acetonextrakten die Wassermann'sche Methode zuverlässiger und empfindlicher erscheint, und daß die Gefahr der Fehldiagnosen herabgesetzt ist, da die Grenzwerte, wie oben ausgeführt, weiter auseinanderliegen.

Meine Vergleichsuntersuchungen, die lediglich ein Versuch einer eventuellen Brauchbarkeit der Acetonblutkörperchenextrakte darstellen sollen, sind nur an einer kleinen Zahl von Fällen angestellt. Die Prüfungen wurden nach dem in Tabelle X niedergelegten Schema ausgeführt. In Vorversuchen wurde selbstverständlich eine genaue Austitrierung der Extrakte vorgenommen. Stets wurden zur Kontrolle gleichzeitig positive und negative Sera untersucht, von denen nur klinisch sichere Fälle resp. solche, bei denen keine Anhaltsmomente für eine luetische Erkrankung vorlagen, herangezogen wurden. Aus den Ergebnissen ist zu entnehmen (Tabelle XI), daß keines der nach Wassermann negativ reagierenden Sera in den niederen Dosen von 0,1 und 0,2 ccm Extraktverdünnung mit den Acetonextrakten eine Komplementablenkung zeigte, nur die höheren Dosen von 0,4—1,0 ccm Extrakt gaben in 11 von 32 negativen Fällen einen mehr oder minder deutlichen Ausschlag, der aber in keinem Falle so stark war wie bei einem der positiv reagierenden Sera, ein mäßiger Grad der Hämolyse trat stets ein. Die 6 nach Wassermann positiv reagierenden Sera zeigten auch mit Acetonextrakt einen sehr deutlichen Ausschlag; nur bei Anwendung einer Extraktdosis von 0,1 ccm, einmal auch bei 0,2 ccm, trat Hämolyse ein.

Weitgehende bindende Schlüsse aus diesen Versuchen ziehen zu wollen, wäre ein kühnes Unterfangen. Nur das eine darf gesagt werden, daß auch Blutkörperchenextrakte, gewonnen mit Aceton — stets wurden mehrere Extrakte gleichzeitig geprüft —, sich in allen Fällen bei der Wassermann'schen Reaktion als wirksam erwiesen haben, und daß sie in keinem Falle, in mittleren Dosen angewendet, ein irreführendes Resultat gezeitigt hätten. Bei weiteren Nachprüfungen, und deren sind für ein definitives Urteil recht viele notwendig, wird man hauptsächlich diese mittleren Dosen zur Prüfung heranziehen müssen, auch wird es erforderlich sein, fragliche Sera nach einer bestimmten Zeit nochmals zu untersuchen. Die bis jetzt gewonnenen Ergebnisse gaben soweit zufriedenstellende Aussichten, deren günstige Erfüllung durch weitere Nachprüfungen für den Ausbau der Komplementfixationsmethode bei der Syphilis gegebenenfalls ein allzeit leicht zu beschaffendes Antigen von guter Haltbarkeit und ziemlicher Konstanz bringen könnte.

Die Untersuchungen vorstehender Arbeit wurden im Jahre 1912/13 im hygienischen Institut zu Freiburg i. Br. ausgeführt. Herrn Prof. Hahn gebührt für die rege Anteilnahme und das stete Interesse an der Arbeit mein allerherzlichster Dank. Für manchen praktischen Wink und guten Ratschlag bei Ausführung der Untersuchungen bin ich den Herren Privatdozent Dr. Nißle und Dr. Langer Dank schuldig, wie auch den Vorständen der Freiburger Kliniken für gütige Überlassung von Untersuchungsmaterial.

Tabellen.

Tabelle 1. Versuchsschema, nach dem die Versuche in Tabelle 2—4 angestellt wurden.

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25
Komplement 1 : 20	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
Patientenserum . . .	0,05	0,05	0,05	0,1 56^0	0,1 56^0	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,1 56^0	0,05	0,05	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Extrakt 1 : 5	0,8	0,6	0,4	0,6	0,4	0,8	0,6	0,4	0,8	0,6	0,4	—	—	—	—	1,0	0,8	0,6	0,4	0,8	0,6	0,4	0,8	0,6	0,4
NaOH $^n/_{50}$	—	—	—	—	—	0,2	0,2	0,2	0,1	0,1	0,1	—	—	0,2	0,1	—	—	—	—	0,2	0,2	0,2	0,1	0,1	0,1
Hämolytisches System	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
Normalsera	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Ca-Sera	+++	+++	+++	0	0	+++	+++	+++	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Tabelle 2. 10 Carcinomsera.*

cf. Versuchsschema Tabelle I.

Laufde Nr.	Serum	Carcinoma	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	
		angeblicher Verlauf beim Carcinom nach v. Dungern	+++	+++	+++	0	0	+++	+++	+++	0	0	0	0	0	0	0	
1	VI	Ca. ventriculi	+++	++	++	0	0	–			+	+	+	0	0	–	0	!
2	VII	„ corp. uteri	+++	++	0	0	0	+++	+++	+++	+	+	+	0	0	+++	0	!
3	VIII	„ mammae	+++	++	+	0	0	+++	+++	+++	+	+ +	+	0	0	+++	0	!
4	IX	„ corp. uteri	+++	+++	+++	++	+		–	–	+	+	+	0	0	–		!
5	XII	„ omenti	0	0	0	0	0	+++	+++	+++	0	0	0	0	0	+++	0	!
			0	0	0	+	+	+++	+++	+++	0	0	0	0	0	+++	0	!
6	XXV	„ uteri	+++	+++	+++	+++	++	++	++	++	+++	+ +	+ +	0	0	0	0	
7	XXXIII	„ „	+	+	0	++	++	++	++	++	+++	+ +	+	0	0	++	0	
8	XXXVI	„ „	+++	++	+	0	0	+++	+++	++	+++	+ +	+ +	0	0	++	0	
9	XCVIII	„ mammae	+++	++	0	0	0	–	–	–	0	0	0	0	0	–	0	!
10	XCIX	„ uteri	+++	+++	+	0	0	–	–	–	0	0	0	0	0	–	0	!

*) Bei den mit „!" bezeichneten Fällen wurden zur Beurteilung der Reaktion nur die Proben 9—11 mit 0,1 $^{n}/_{50}$ NaOH herangezogen, weil die Kontrollen mit Serum oder Extrakt unter Zusatz von 0,2 $^{n}/_{50}$ NaOH nicht vollständig gelöst waren.

Tabelle 3: 19 Normalsera.
cf. Versuchsschema Tabelle I.

Laufende Nummer	Serum	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	
	Normal-Reaktion nach v. Dungern	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
1	X	++	++	++	+	+	–	–	–	+	+	+	0	0	–	0	!*
2	XI a)	++	+	+	++	++	–	–	–	+	+	+	++	0	–	0	!
	XI b)	0	0	0	+	+	+++	+++	+++	0	0	0	+	0	+++	0	!
3	XIII	0	0	0	0	0	+++	+++	+++	0	0	0	0	0	+++	0	!
4	XIV	+++	0	0	0	0	0	0	+	+	0	0	0	0	+	0	!
5	XV	+++	+	0	0	0	+	+	+	+	0	0	0	0	+	0	!
6	XVI	+++	++	+	0	0	+	+	+	0	0	+	0	+	++	+	!
7	XVII	+++	+++	++	0	0	++	++	++	++	+	0	0	+	++	+	!
8	XVIII	+++	++	++	+	0	++	++	++	++	++	+	0	+	++	+	!
9	XXI	+++	++	++	+++	+++	+++	+++	++	+	+	+	0	+	++	++	!

12	XXIX	+++	+++	+++	++	+++	+++	++	++	+++	++	++	0	0	0	0
13	XXX	++	+++	++	++	+++	+++	++	+	+++	++	+	0	0	0	0
14	XXXI	0	0	0	+	+	++	0	0	+	0	0	0	0	0	0
15	XCV	+++	++	0	+	0	++	+	+	–	–	–	0	0	0	–
16	XCVI	++	++	0	0	0	+	0	0		–	–	0	0	0	–
17	XCVII	++	++	0	0	0	++	+	0	–	–	–	0	0	0	–
18	CV	+++	++	0	0	0	–	–	–	0	0	0	0	0	–	0
19	CXVIII	++	++	0	++	+	0	0	0	–	–	–	0	0	0	–

*) cf. Anm. zu Tabelle II.

Tabelle 4. 14 Sera nichtcarcinomatöser Kranker.

Laufende Nr.	Serum	Syphilis nach v. Dungern	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	
			+++	+++	+++	+++	+++	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
1	XIX	„	+++	+++	+++	++	++	+++	++	++	+++	+++	++	0	0	++	0	!*
2	XX	„	+++	+++	+++	+	0	+++	++	++	+++	+++	+++	0	0	++	0	!
3	XXII	„	+++	+++	+++	+++	++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	0	0	+++	0	!
4	XXIII	„	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	0	0	+++	0	!
5	XXIV	Tuberkulose	+++	+++	+++	+	+++	+++	+++	++	+++	++	++	0	0	+++	0	
6	CII	„	+++	+++	+++	+++	+++	—	—	—	+	++	+	++	0	—	0	!!
7	CIII	„	0	0	+	0	0	—	—	—	0	+	0	0	0		0	!!*
8	CIV	„	0	0	0	0	0	—	—	—	0	0	0	0	0	—	0	!!
9	CVI	„	0	0	0	0	0	—	—	—	0	0	0	0	0	—	0	!!
10	CVII	„	0	0	0	0	0	—	—	—	0	0	0	0	0		0	!!
11	CVIII	„	+++	+	0	0	0	—	—	—	0	0	0	0	0		0	!!

* cf. Anm. Tab. II.

12	XXXII	Myom	+++	+	+++	0	++	++	++	+	+++	+++	++	0	0	++	0	!

13	C	Gonorrhoe	+++	+++	+++	+	0	—	—	—	0	0	0	0	0	-	0	!
14	CV	„	+++	+++	+++	0	0	—	—	—	0	0	0	0	0	—	0	!

Tabelle 5.

	Normal		0	0	0	0	0
	Carcinom		+++	+++	+++	0	0
	Serum	Untersuchung	1	2	3	4	5
1	Nr. 59 Myom	1	+++	+++	+++	++ +)	++
		2	+++	+++	(0)	0	0
		3	++	++	(0	0	0
2	Nr. 60 Prolaps	1	+++	+++	+++	+++	++(
		2	+++	+++	++(+)	0	0
		3	++	+	+	++	+
3	Nr. 62 Normal	1	+++	+++	+++	+	0
		2	+++	+++	(0)	0	0
		3	+++	+++	+++	0	0
4	Nr. 63 Normal	1	+++	+++	+++	++(+)	++
		2	+++	+++	+++	0	0
		3	+++	+++	+++	++	0
5	Nr. 64 Normal	1	+++	+++	+++	0	0
		2	+++	+++	+++	0	0
6	Nr. 65 Normal	1	+++	+++	+++	0	0
		2	+++	+++	+++	0	0
7	Nr. 66 Sarkom	1	+++	+++	0	0	0
		2	+++	+++	+++	+++	++
8	Nr. 61 Ca. Uteri	1	+++	+++	++(+)	++ +)	++
		2	+++	+++	+	0	0
9	Nr. 67 Append.	1	+++	+++	+++	0	0
		2	++	++	0	++	+
Complement . . .			1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
Serum.			0,05	0,05	0,05	56° 0,1	0,1
NaOH $^{n}/_{100}$ . . .							
Extrakt.			0,8	0,06	0,04	0,6	0,4
Haemol.-Syst. . .			1,0	1,0	1,0	1,0	1,0

0	0	0	0		0	0	0
0	0	+++	+++	+++	0	0	0
6	7	8	9	10	11	12	13
—	—	++(+)	+	+	0	0	0
0	0	+++	+++	++(+)	0	0	0
0	0	0	0	0	0	0	0
—	—	++	++	+	0	0	0
0	0	+++	+++	+++	0	0	0
0	0	0	0	0	0	0	0
—	—	++(+)	+	+	0	0	0
0	0	+++	+++	+	0	0	0
0	0	0	0	0	0	0	0
—	—	+++	+	+	0	0	0
0	0	+++	+++	+++	0	0	0
0	0	+++	+	0	0	0	0
0	0	+++	+++	+++	0	0	0
0	0	0	0	0	0	0	0
0	0	+++	++(+)	++(+)	0	0	0
0	0	0	0	0	0	0	0
0	0	0	0	0	0	0	0
++	0	+++	++	+	0	0	0
—	—	0	0	0	0	0	0
0	0	++	++	+	0	0	0
0	0	+++	+++	++(+)	0	0	0
0	0	0	0	0	0	0	0
1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
	56⁰				56⁰		
0,1	0,1	0,05	0,05	0,05	0,1	0 05	0,05
		0,2	0,2	0,02	—	—	0,2
0,2	0,1	0,8	0,6	0,4	—	—	—
1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0

Tabelle 6.

	a		b			4		5	
	Rinder-blut-Kör-perchen 1 : 20	Extrakt 1 : 5	Rinder-blutkör-perchen 1 : 20	Extrakt 1 : 5	NaOH $^{n}/_{100}$	a	b	a	b
1	1,0	1,0	1,0	1,0	0,4	++	++	++	+++
2	„	0,8	„	0,8	„	„	+++	„	++
3	„	0,6	„	0,6	„	+++	.	„	+
4	„	0,4	„	0,4	„	„	„	+++	++
5	„	0,2	„	0,2	„	„	„	„	+++
6	„	0,1	„	0,1	„	„	„	„	„
7	„	0,05	„	0,05	„	„	„	„	„
8	„	0,02	„	0,02	„	„	„	„	„
9	„	0,01	„	0,01	„	„	„	„	„
10	„	—	„	—	„	„	„	—	—

Sämtliche Proben wurden mit 0,85 % NaCl-Lösung auf 4,0 ccm aufgefüllt.

Extrakt Nr.											
6		7		8		9		10		11	
a	b	a	b	a	b	a	b	a	b	a	b
+++	0	+++	++	+++	+	++	0	++	0	+++	+
,,	,,	,,	+++	,,	,,	,,	,,	+++	+	,,	,,
,,	+	,	,,	,,	++	+++	+	,,	++	,,	++
,,	,,	,,	,	,,	,,	,,	,,	,,	,,	,,	,,
,,	++	,,	,,	,,	+++	,,	++	,,	,,	,,	,,
,,	+++	,,	,,	,,	,,	,,	,,	,,	+++	,,	+++
,,	,,	,,	,,	,,	,,	,,	+++	,	,,	,,	,,
,,	,,	,,	,,	,,	,,	,,	,,	,,	,,	,,	,,
,,	,,	,,	,	,,	,,	,,	,,	,,	,,	,,	,,
—	—	—	—	—	—	—	—	—			—

Resultate abgelesen nach 2 Stunden 37° C.

Tabelle 7.

	a		b			4		5	
	Rinderblutkörperchen 1 : 20	Extrakt 1 : 5	Rinderblutkörperchen 1 : 20	Extrakt 1 : 5	NaOH $^{n}/_{100}$	a	b	a	b
1	1,0	1,6	1 0	1,6	1,0	0	0	0	+++
2	„	1,4	„	1,4	„	„	+	„	+
3	„	1,2	„	1,2	„	„	„	„	0
4	„	1,0	„	1,0	„	„	„	„	„
5	„	0,8	„	0,8	„	+	„	0	+
6	„	0,6	„	0,6	„	„	0	+	0
7	„	0,4	„	0,4	„	++	„	++	+
8	„	0,2	„	0,2	„	„	„	+++	++
9	„	0,1	„	0,1	„	+++	„	„	„
10	„	0,08	„	0,08	„	„	+	„	„
11	„	0,06	„	0 06	„	„	„	„	„
12	„	0,04	„	0,04	„	„	„	„	„
13	„	0,02	„	0,02	„	„	„	„	„
14	„	0,01	„	0,01	„	„	„	„	„
15	„	—	„	—	„	„	0	—	—

Sämtliche Proben wurden mit 0,85 % NaCl-Lösung auf 4,0 ccm aufgefüllt.

Extrakt Nr.

6		7		8		9		10		11	
a	b	a	b	a	b	a	b	a	b	a	b
+++	0	+++	0	+++	0	++	0	+++	0	+++	0
,,	,,	,,	,,	,,	,,	,,	,,	,,	,,	,,	,,
,,	,,	,,	,,	,,	,,	,,	,,	,,	+	,,	,,
,,	,,	,,	,,	,,	,,	,,	,,	,,	0	,,	+
,,	,,	,,	,,	,,	,,	,,	,,	,,	+	,,	0
,,	,,	,,	,,	,,	,,	,,	,,	,,	0	,,	,,
,,	,,	,,	,,	,,	,,	,,	,,	,,	,,	,,	,,
,,	,,	,,	+	,,	+	+++	,,	,,	+	,,	,,
,,	,,	,,	,,	,,	,,	,,	,,	,,	0	,,	,,
,,	,,	,,	++	,,	,,	,,	,,	,,	,,	,,	,,
,,	,,	,,	,,	,,	,,	,,	,,	,,	,,	,,	,,
,,	,,	,,	,,	,,	,,	,,	,,	,,	,,	,,	,,
,,	,,	,,	,,	,,	,,	,,	,,	,,	,,	,,	,,
,,	,,	,,	,,	,,	,,	,,	,,	,,	,,	,,	,,

Resultate abgelesen nach 2 Std. 37° C.

Tabelle 8.

	Rinderblutkörperchen 1 : 20	NaOH $^{n}/_{100}$	Resultat nach 2 Stunden 37° C	Resultat nach 2 Stunden 37° C bei Extrakt 4	5	6	7	8	9	10	11	Rinderblutkörperchen 1 : 20	NaOH $^{n}/_{100}$	Extrakt 1 : 5
1	1,0	2,0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1,0	2,0	0,1
2	„	1,8	„	„	„	„	„	„	„	„	„	„	1,8	„
3	„	1,6	„	„	„	„	„	„	„	„	„	„	1,6	„
4	„	1,4	„	„	„	„	„	„	„	„	„	„	1,4	„
5	„	1,2	„	„	„	„	„	„	„	„	„	„	1,2	„
6	„	1,0	„	„	„	„	„	„	„	„	„	„	1,0	„
7	„	0,8	„	„	„	„	„	„	„	„	„	„	0,8	„
8	„	0,6	+	+	„	+	++	+	++	++	++	„	0,6	„
9	„	0,4	++	+++	++	+++	+++	++	+++	+++	+++	„	0,4	„
10	„	0,2	+++	„	+++	„	„	+++	„	„	„	„	0,2	„
11	„	0,1	„	„	„	„	„	„	„	„	„	„	0,1	„
12	„	—	„	„	„	„	„	„	„	„	„	„	—	„

Alle Röhrchen dieser Versuchsreihe wurden mit 0,85% NaCl-Lösung zu einem Gesamtvolumen von 4,0 ccm aufgefüllt.

Tabelle 3.

	Rinder-blutkör-perchen 1 : 20	NaOH $^{n}/_{100}$	Resultat nach 2 Stunden 37° C	Resultat nach 2 Stunden 37° C bei Extrakt 4	5	6	7	8	9	10	11	Rinder-blutkör-perchen 1 : 20	NaOH $^{n}/_{100}$	Extrakt 1 : 5
1	1,0	2,0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1,0	2,0	0,8
2	„	1,8	„	„	„	„	„	„	„	„	„	„	1,8	„
3	„	1,6	„	„	„	„	„	„	„	„	„	„	1,6	„
4	„	1,4	„	„	„	„	„	„	„	„	„	„	1,4	„
5	„	1,2	„	„	„	„	„	„	„	„	„	„	1,2	„
6	„	1,0	„	„	„	„	„	„	„	„	„	„	1,0	„
7	„	0,8	„	„	„	„	„	„	„	„	„	„	0,8	„
8	„	0,6	+	+	+	„	„	„	„	„	„	„	0,6	„
9	„	0,4	+++	++	„	+	+	+	+	+	+	„	0,4	„
10	„	0,2	„	„	++	„	++	„	++	++	++	„	0,2	„
11	„	0,1	„	„	„	++	„	++	„	„	„	„	0,1	„
12	„	—	„	„	+++	+++	„	„	„	+++	+++	„	—	„

Alle Röhrchen dieser Versuchsreihe wurden mit 0,85 % NaCl-Lösung zu einem Gesamtvolumen von 4,0 ccm aufgefüllt

Tabelle 10.

Versuchsanordnung der Versuche in Tabelle 11.

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17
NaCl 0,85 %		0,2	0,4	0,6	0,8	0,9	0,5	1,0	0,8	0,2	0,4	0,6	0,8	1,0	1,1	0,7	0,2
Blutkörperchen-Extrakt 1 : 5 . .	1,0	0,8	0,6	0,4	0,2	0,1				1,0	0,8	0,6	0,4	0,2	0,1		
Syphilitischer Leberextrakt							0,5									0,5	1,0
Serum	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,4								
Complement 1 : 10 . .	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
Hämolytisches System	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0

Tabelle 11.

Die Versuchsanordnung ist in Tabelle 10 gegeben. Die dort aufgeführten Kontrollen 8 –18 wurden hier nicht mit angeführt, da nur solche Versuche aufgenommen sind, bei denen alle Serum und Extraktkontrollen glatt gelöst waren

	1	2	3	4	5	6	7
1	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
2	++	++	+	+	0	0	0
3	0	0	0	0	0	0	0
4	+++	++	++	+	0	0	+++
5	++	+	0	0	0	0	0
6	0	0	0	0	0	0	0
7	0	0	0	0	0	0	0
8	0	0	0	0	0	0	0
9	0	0	0	0	0	0	0
10	++	++	+	0	0	0	0
11	++	++	+	+	0	0	0
12	0	0	0	0	0	0	0
13	0	0	0	0	0	0	0
14	0	0	0	0	0	0	0
15	0	0	0	0	0	0	0
16	++	+	+	0	0	0	0
17	++	+	0	0	0	0	0
18	0	0	0	0	0	0	0
19	0	0	0	0	0	0	0
20	0	0	0	0	0	0	0

	1	2	3	4	5	6	7
21	0	0	0	0	0	0	0
22	+++	+++	+++	+++	++	0	+++
23	++	++	+	+	0	0	0
24	+++	+++	+++	+++	+	0	+++
25	+++	+++	+++	+++	+	0	+++
26	0	0	0	0	0	0	0
27	0	0	0	0	0	0	0
28	++	+	0	0	0	0	0
29	0	0	0	0	0	0	0
30	0	0	0	0	0	0	0
31	0	0	0	0	0	0	0
32	++	+	+	0	0	0	0
33	0	0	0	0	0	0	0
34	+	+	0	0	0	0	0
35	0	0	0	0	0	0	0
36	+++	+++	+++	+++	++	0	++
37	++	+	+	0	0	0	0
38	0	0	0	0	0	0	0

Literatur.

Flügge, Lehrbuch der Hygiene, 7. Aufl., 12.
Kolle u. Hetsch, Die exper. Bakteriologie und die Infektionskrankkrankheiten, 3. Aufl., 11.
Kolle u. Wassermann, Handbuch der pathogenen Mikroorganismen, 1. Aufl.
Fischer, Anleitung zu hygien. Untersuchungen, 2. Aufl. 12.
P. Th. Müller, Vorlesungen über Infektion und Immunität, 4. Aufl., 12.
Meyer u. Gottlieb, Exper. Pharmakologie, 2. Aufl., 11.

1. Ranzi, E., Wiener klin. Wochenschrift, 1906, Nr. 51.
2. Ravenna, F., Archivio per le szienze med., 1908, Vol. 32.
3. Sampietro e Tesa, Annali d'Igieni sperimentale, 1908, Vol. 18, Fasc. IV.
4. Sisto e Jona, Clin. Med. Ital., Vol. 48, 1909, pg. 289.
5. Liveriato, Berl. klin. Wochenschrift, 1909, Nr. 17.
6. Kelling, Wiener klin. Wochenschrift, 1909, Nr. 38.
7. Weil, Journal of med. Res., 1910, August, Vol. XXIII (New Series, Vol. XVIII).
8. Simon, Journal of americ. med. Assoc., Vol. 52, 1909.
9. De Marchis, Lo Speriment, Vol. 63, 1910, pg. 969.
10. Barratt, Brit. Medical Journal, 1910, Vol. 3,
— Zeitschrift für Krebsforschung, Bd. XI, pag. 245.
11. Caan, Münch. med. Wochenschrift, 1911, Nr. 14.
12. Engel, Zeitschrift für Krebsforschung, Bd. X, Heft 2.
13. v. Dungern, Münch. med. Wochenschrift, 1912, Nr. 2.
14. Rosenberg, Deutsche med. Wochenschrift, 1912, pag. 1225.
15. v. Dungern, Münch. med. Wochenschrift, 1912, Nr. 20.
16. Edzard, Berliner klin. Wochenschrift, 1912, Nr. 53.
17. v. Dungern, Berliner klin. Wochenschrift, 1913, Nr. 5.
18. Hahn u. Edzard, ebenda.
19. Wolfsohn, Deutsche med. Wochenschrift, 1912, Nr. 41.

20. Isabolinsky u. Dichno, Wratschebnaja Gazeta, 1912, Nr. 38, Referat darüber in Zeitschrift für Chemotherapie, II. Teil, 1. Jahrgang, Heft 12.
21. Schenk, Wiener klin. Wochenschrift, 1913, Nr. 14.
22. v. Dungern, Münch. med. Wochenschrift, 1912, Nr. 26.
23. Halpern, Münch. med. Wochenschrift, 1913, Nr. 17.
24. Pöhlmann, Deutsche med. Wochenschrift, 1911, Nr. 48. — Deutsche med. Wochenschrift, 1912, Nr. 14.
25. H. Mayer, Deutsche med. Wochenschrift, 1912, Nr. 6.
26. Rondoni, Zeitschrift für Immunitätsforschung u. exper. Therapie, 1911, Bd. IX, pag. 193.
27. Kolle u. Stiner, Deutsche med. Wochenschrift, 1911, Nr. 38. Stiner, ebenda, 1912, Nr. 49.

Lebenslauf.

Verfasser der Arbeit «Über die Komplementablenkung beim Karzinom», Dietz (Diedrich) Louis Edzard, wurde am 22. Januar 1888 als Sohn des Kaufmanns Diedrich Edzard aus Bremen daselbst geboren. Nach Erlangung seiner Vorbildung auf der Vorbereitungsschule von D. Müller und auf dem humanistischen «Alten Gymnasium» zu Bremen widmete er sich in den Jahren 1907 bis 1913 dem Studium der Medizin an den Universitäten Freiburg i. Br., Kiel, Bonn und München. Im Frühjahr 1913 bestand er das medizinische Staatsexamen vor der Prüfungskommission zu Freiburg i. Br.